

DOCKET NO.: 15675P573

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of:

PIERRE ROY, ET AL.

Application No.:

Filed:

For: **Device for Ocular Delivery of Active Principles by the Transpalpebral Route**

Art Group:

Examiner:

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

REQUEST FOR PRIORITY

Sir:

Applicant respectfully requests a convention priority for the above-captioned application, namely:

COUNTRY	APPLICATION NUMBER	DATE OF FILING
France	02/15646	11 December 2002

A certified copy of the document is being submitted herewith.

Respectfully submitted,

Blakely, Sokoloff, Taylor & Zafman LLP



Dated: 6/18/05

12400 Wilshire Boulevard, 7th Floor
Los Angeles, CA 90025
Telephone: (310) 207-3800

Eric S. Hyman, Reg. No. 30,139



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

REC'D 04 FEB 2004
WIPO PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 DEC. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

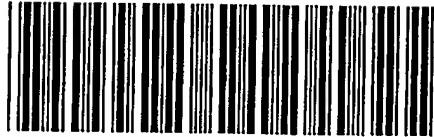
Martine PLANCHE

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

PCT Application
IB0306357



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété Intellectuelle - Livre VIN° 11354°03
BRIREQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2

BRI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 540 W / 210502

REPRISE DES PIÈCES		Réservé à l'INPI	
DATE	11 DEC 2002		
LIEU	75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT	0215646		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		11 DEC. 2002	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 240091 D20661 FG			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<input checked="" type="checkbox"/> NATURE DE LA DEMANDE		<input type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
<input checked="" type="checkbox"/> TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
DISPOSITIF DE DELIVRANCE OCULAIRE DE PRINCIPES ACTIFS TRANSPALPEBRALE			
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		OPTIS FRANCE S.A.	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	52, rue du Théâtre, 75015 PARIS	
	Code postal et ville		
	Pays	FRANCE Française	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

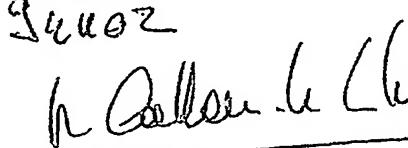
Remplir impérativement la 2^{me} page

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉREQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réservé à l'INPI	
REMISE DES PIÈCES	
DATE	11 DEC 2002
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0215646
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

08 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (7/7 à Pau)		
Nom Prénom Cabinet ou Société		
240091 FG		
Cabinet REGIMBEAU		
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17
	Pays	
N° de téléphone (facultatif)		01 44 29 35 00
N° de télécopie (facultatif)		01 44 29 35 99
Adresse électronique (facultatif)		info@regimbeau.fr
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versants)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 M. MARTIN
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

L'invention concerne un dispositif de délivrance oculaire de médicaments, notamment par voie transpalpébrale.

5 Depuis quelques années, de grandes inventions ont été effectuées dans le diagnostic et le traitement par voie chirurgicale des affections oculaires par voie chirurgicale essentiellement, comme par exemple, la rétinopathie diabétique, le glaucome, la dégénérescence 10 maculaire ainsi que le détachement de la rétine. A mesure que la connaissance physiologique de ces affections progresse, de nombreux principes actifs se sont révélés intéressants et sont en cours d'évolution, ce qui permet de réduire les traitements par voie 15 chirurgicale.

En plus des nombreux antibiotiques, antiviraux et autres antifongiques couramment utilisés pour traiter les infections de la rétine et du vitré, beaucoup 20 d'agents anti-inflammatoires et anti-cancéreux semblent prometteurs dans le traitement des pathologies prolifératives.

De même, les progrès dans l'anesthésie locale et 25 les techniques chirurgicales diminuent la part de l'anesthésie générale et ses risques associés, néanmoins elles restent un compromis entre les effets secondaires, la durée d'anesthésie, la qualité d'akinésie et la douleur ressentie par le patient.

30

Toutefois, la délivrance des médicaments dans l'œil reste problématique.

En effet, l'œil (dont une coupe anatomique est illustrée en figure 1) est constitué d'un certain nombre de barrières défensives limitant fortement la pénétration dans les tissus intraoculaires :

- 5 - le film lacrymal est la première ligne de défense rencontrée par les médicaments appliqués de façon topique : il dilue et draine le médicament,
- 10 - la cornée constituée d'un épithélium à caractère lipophile qui sert de barrière aux substances hydrophiles et du stroma hydrophile qui sert de barrière aux substances lipophile et de réservoir aux substances hydrophiles,
- 15 - la conjonctive et la sclère, tissus très vascularisés qui entraînent un passage systémique des principes actifs,
- le cristallin contenant l'humeur aqueuse riche en protéines capable de se lier aux principes actifs,
- 20 - l'iris qui sert de réservoir aux substances lipophiles et qui libère très lentement celles-ci,
- la rétine protégée par la barrière hémato rétinienne.

25

Actuellement, les techniques d'administration de principes actifs dans l'œil peuvent être décrites comme suit :

- 30 - la voie systémique (orale ou intraveineuse), parfois par bolus (forte dose d'administration, durée courte) ne donne pas de concentration élevée dans l'œil (moins de 1% de principes actifs) car la

barrière hématorétinnienne est relativement imperméable à de nombreux principes actifs. De plus, ces drogues peuvent avoir des effets secondaires importants sur d'autres organes du corps humain,

- les injections directes autour de l'œil (péribulbaire ou rétробulbaire) présentent une efficacité relativement faible car peu de principe actif passe effectivement dans l'œil et ne sont pas dénuées d'effets secondaires comme des saignements voire une perforation accidentelle du globe oculaire.
- les injections intraoculaires (directement dans l'œil) sont traumatisantes, la drogue est rapidement diluée et disparaît du vitré en quelques jours. De plus, ce mode d'administration présente certains risques comme l'infection, la cataracte et le détachement de rétine. Des affections comme le glaucome ne peuvent pas être traités de cette façon en raison du risque d'augmentation de pression intraoculaire,
- l'implant intraoculaire de libération programmée de médicaments implantés dans le vitré résout partiellement le problème précédemment cité mais présente, toutefois, les inconvénients, d'une part, de se mouvoir librement dans le vitré et donc de risquer de toucher la rétine avec pour conséquence d'augmenter la concentration locale de principes actifs jusqu'à un niveau toxique, et, d'autre part, de devoir être remplacé régulièrement. De plus, l'implant délivre une quantité de médicament constante, qui ne peut pas être modulée en fonction

de l'évolution de la pathologie. Un implant bioérodable ou biodégradable n'a pas à être remplacé. Il est possible de suturer l'implant mais cela requiert une incision relativement large environ 5mm et entraîne des risques d'endophtalmie ou de décollement de la rétine,

5

- les applications topiques par gouttes ne traitent pas le segment postérieur de l'oeil, car la pénétration du principe actif est très limitée et ne permet pas d'atteindre les concentrations thérapeutiques au-delà du segment antérieur de l'oeil. De plus, comme les larmes lavent le principe actif rapidement, les applications doivent être répétées fréquemment,
- 10
- la thérapie photo dynamique est une technique qui consiste à injecter de façon systémique un principe actif et à l'activer de façon locale en utilisant un laser d'une certaine longueur d'onde. Parmi, les inconvénients, le patient doit rester dans l'obscurité totale en raison de son hypersensibilité générale à la lumière, le principe actif doit être modifié par l'ajout d'un agent photosensible qui bloque son activité jusqu'à l'activation par le laser et le médecin doit disposer d'un matériel relativement onéreux.
- 15
- 20
- 25

Dans un autre domaine, les techniques d'anesthésie régionales en dehors de l'anesthésie générale pour les durées longues ou courtes des patients non collaboratifs, sont au nombre de quatre, la dernière étant en cours de développement. Ces techniques peuvent être parfois combinées entre elles :

- l'anesthésie rétro bulbaire consistant à injecter l'anesthésique à l'aide d'une aiguille à l'arrière du globe oculaire, à l'intérieur de l'espace formé par les muscles oculomoteurs. Cette technique peut conduire aux complications que sont la perforation du globe oculaire, les hémorragies rétro bulbares, les blessures du nerf optique, les injection intravasculaires accidentelles (entraînant le risque d'un mauvaise anesthésie ou d'un arrêt cardiaque ou respiratoire, suivant le mélange employé), ou encore les occlusions vasculaires rétinianes. La qualité et la durée de l'anesthésie est cependant bonne,
5
- l'anesthésie péri bulbaire consistant à injecter l'anesthésie à l'aide d'une aiguille autour du globe oculaire à l'extérieur de l'espace formé par les muscles oculomoteurs. Cette technique conduit aux mêmes complications que la précédente mais de manière moins fréquente puisque la pénétration de l'aiguille est moins profonde. Les résultats de ce type d'anesthésie sont aussi bon que ceux concernant la précédente,
10
- l'anesthésie topique consiste à instiller de façon topique l'anesthésie dans les culs-de-sac conjonctivaux. Cette technique ne conduit pas aux complications précédentes mais donne, comparativement aux méthodes précédentes, une anesthésie plus courte (suffisante il est vrai pour de nombreuses opérations), de moins bonne qualité
15
- l'anesthésie topique consiste à instiller de façon topique l'anesthésie dans les culs-de-sac conjonctivaux. Cette technique ne conduit pas aux complications précédentes mais donne, comparativement aux méthodes précédentes, une anesthésie plus courte (suffisante il est vrai pour de nombreuses opérations), de moins bonne qualité
20
- l'anesthésie topique consiste à instiller de façon topique l'anesthésie dans les culs-de-sac conjonctivaux. Cette technique ne conduit pas aux complications précédentes mais donne, comparativement aux méthodes précédentes, une anesthésie plus courte (suffisante il est vrai pour de nombreuses opérations), de moins bonne qualité
25
- l'anesthésie topique consiste à instiller de façon topique l'anesthésie dans les culs-de-sac conjonctivaux. Cette technique ne conduit pas aux complications précédentes mais donne, comparativement aux méthodes précédentes, une anesthésie plus courte (suffisante il est vrai pour de nombreuses opérations), de moins bonne qualité
30

patient. Il est fréquent qu'il faille faire l'usage de sédatifs administrés de façon intraveineuse et pouvant entraîner des complications (arrêt respiratoire par exemple). Dans ce cas, la présence 5 d'un anesthésiste est vivement recommandée, ce qui revient au cas précédent,

10 - l'anesthésie rétro bulbaire par cathéter consiste à mettre en place un cathéter de type péridural (de 28 Ga soit 0,4mm de diamètre à 1,0mm), via une aiguille, dans l'espace rétro bulbaire ou péri bulbaire de sorte à pouvoir injecter l'anesthésie pour des opérations de longue durée (plus de 60 minutes), soit de l'administrer en continu, même en post opératoire. Les risques de fausse route 15 restent a priori identiques aux techniques d'anesthésie rétro bulbaire et péri bulbaire précédente.

20 Un but de l'invention est de fournir un dispositif de délivrance oculaire de principes actifs simple à utiliser, permettant d'obtenir une concentration de principes actifs suffisante pour certains traitements dans les tissus intra oculaires ou péri oculaires tout en résolvant ou en évitant les problèmes précédemment 25 cités.

30 A cet effet, on prévoit, selon l'invention, un dispositif de délivrance oculaire de principes actifs comportant une première couche externe essentiellement étanche et une deuxième couche interne présentant une surface apte à venir en contact avec au moins une paupière, caractérisé en ce que la deuxième couche

comprend au moins un principe actif destiné à être délivré à travers la paupière.

Avantageusement mais facultativement, le dispositif de délivrance oculaire présente au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- la première couche étanche présentant une face interne, la deuxième couche recouvre en partie la face interne,
- 10 - une partie non recouverte de la face interne par la deuxième couche est apte à être recouverte d'un adhésif cutané,
- le dispositif de délivrance oculaire comporte au moins deux parties,
- 15 - le dispositif présente en son centre un orifice,
- il comporte en outre un réservoir apte à être mis en communication avec la deuxième couche par des moyens de communication,
- le moyen de communication est un opercule apte à 20 isoler de manière étanche le réservoir de la deuxième couche avant son retrait,
- la couche est une coque rigide ou semi rigide,
- la coque rigide ou semi rigide présente, sur une face externe, des moyens de mise en œuvre.

25

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront lors de la description ci-après d'un mode préféré de réalisation ainsi que des variantes. Aux dessins annexés :

30 - la figure 1a est une vue anatomique en coupe d'un œil,

- la figure 1b est une vue anatomique en coupe des paupières,
- la figure 2a est une vue en coupe d'un premier mode de réalisation de l'invention,
- 5 - la figure 2b est vue de dessus du premier mode de réalisation de la figure 2a,
- les figures 2c à 2e sont des vues de dessus de variantes de réalisation du mode de réalisation de la figure 2b,
- 10 - les figures 3a et 3b sont des vues en coupe d'un deuxième mode de réalisation de l'invention,
- la figure 4 est une vue en trois dimensions d'une variante de réalisation de la partie extérieure de l'invention,
- 15 - la figure 5 est une vue schématique de l'utilisation du dispositif selon l'invention, et
- la figure 6 est un graphe comparant le résultat de différents modes d'administration de principes actifs dans l'œil selon la partie de la région de l'œil
- 20 considérée.

De manière générale, la forme d'un dispositif de délivrance de principes actifs dans l'œil est conformée de manière à recouvrir l'œil, les paupières fermées, 25 c'est-à-dire l'équivalent environ de la surface d'un disque ovale de dimensions aux alentours de 35mm par 40mm.

En référence aux figures 2a et 2b, nous allons 30 décrire un premier mode préféré de réalisation d'un dispositif 1 de délivrance oculaire de principes actifs selon l'invention. Le dispositif 1 comporte deux couches 2 et 3 de matériaux :

- une première couche 2 de matériau essentiellement étanche, tout en étant souple de façon à se conformer au mieux à l'anatomie de l'œil pour lequel le dispositif de délivrance selon l'invention est destiné à être utilisé. Il peut s'agir d'un film de matériaux polymère comme le polyéthylène, le polypropylène, polyuréthane, le polyvinyle de chlorure, etc.... Dans une variante de réalisation, la première couche 2 peut être rigide et préformée de manière anatomique. Dans ce cas, la première couche 2 forme une coque rigide ou semi-rigide qui peut être réalisée par injection dans un moule ou par thermoformage,
- une deuxième couche 3 formant réservoir de principes actifs destinés à être délivrés dans la région oculaire. Cette deuxième couche comporte une face 7 apte à être en contact direct avec la ou les paupières recouvrant alors le globe oculaire. La deuxième couche 3 peut être réalisée en un matériau de préférence absorbant, comme, par exemple, une mousse de matériau polymère présentant un caractère hydrophile (polyuréthane, acétate de cellulose), d'une mousse de matériau naturel présentant un caractère fibreux (papier, coton, etc.), ou encore un hydrogel. La propriété commune de l'ensemble des matériaux précédemment cités est une grande capacité d'absorption associée à une grande souplesse de forme de manière à se conformer de manière intime à la forme de la ou des paupières avec lesquelles la deuxième couche est apte à venir en contact.

La première couche 2 présente une face interne 8 qui peut être recouverte en partie ou en totalité par la deuxième couche 3. Dans le cas où seulement une partie de la face interne 8 de la première couche 2 est 5 recouverte par la deuxième couche 3, la partie complémentaire 6, non recouverte de la face interne 8 peut recevoir un adhésif cutané permettant le maintien du dispositif de délivrance oculaire de principes actifs 1 sur la ou les paupières.

10

En référence à la figure 2b, le dispositif de délivrance oculaire de principes actifs 1 est de forme générale ovale de manière à couvrir les deux paupières, une fois celles-ci refermées sur le globe oculaire. De 15 plus, la deuxième couche 3 couvre en partie seulement la face interne 8 de la première couche 2, de manière à laisser un anneau entourant cette deuxième couche 3 sur laquelle est placé l'adhésif cutané comme précédemment décrit.

20

En référence avec la figure 2c, une variante de réalisation 10 du dispositif de délivrance de principes actifs présente une structure similaire à la structure de dispositif de délivrance oculaire 1 précédemment décrit, mais là le dispositif 10 présente une forme de manière à ne recouvrir que la paupière supérieure une fois celle-ci fermée sur le globe oculaire. La deuxième couche 13 couvre en partie la première couche 12 de manière à laisser un anneau apte à recevoir un adhésif 25 cutané entourant la deuxième couche 13.

En référence à la figure 2d, une autre variante de réalisation 20 du dispositif de délivrance oculaire de

principes actifs selon l'invention est illustrée. Dans cette variante de réalisation, le dispositif de délivrance 20 est composé de deux parties 24 et 25 qui peuvent être identiques. Chaque partie 24 et 25 présente 5 une première couche 22 et une deuxième couche absorbante 23 installées de manière à ce que la couche 23 recouvre en partie la couche 22 de manière à laisser en périphérie supérieure pour la partie 24, en périphérie inférieure pour la partie 25 respectivement, de la 10 couche 22 une bande apte à recevoir un adhésif cutané pour la mise en place du dispositif de délivrance oculaire 20 sur les paupières.

En référence à la figure 2e, une autre variante de 15 réalisation 30 du dispositif de délivrance selon l'invention est illustrée. Ce dispositif 30 présente une forme générale ovale similaire dans ses dimensions à environ à celles du dispositif de délivrance oculaire 1 précédemment décrit. De nouveau, la deuxième couche 33 20 couvre en partie la première couche 32 qui dépasse de la couche 33 selon deux bandes en partie supérieure et inférieure, bandes aptes à recevoir un adhésif cutané permettant la mise en place du dispositif. D'autre part, le dispositif 30 comporte un orifice 34 situé à environ 25 au centre du dispositif. Cet orifice 34 permet, une fois le patch installé, qu'il n'y ait pas de couche absorbante 33 en vis-à-vis de la cornée du globe oculaire, ce qui permet de ne pas délivrer de principes actifs directement à cet endroit spécifique de la région 30 oculaire.

L'ensemble des variantes de réalisation illustrées aux figures 2a à 2e sont réalisées de manière à être

souples. Avant la pose sur les paupières, ces dispositifs se présentent sous une forme plane et, du fait de leur souplesse, peuvent épouser au mieux la forme des paupières fermées sur le globe oculaire lors 5 de la pose.

Nous allons maintenant décrire un deuxième mode de réalisation d'un dispositif de délivrance oculaire de principes actifs selon l'invention en référence aux 10 figures 3a et 3b. Il est à noter que la forme générale de ce mode de réalisation est similaire à la forme générale du mode de réalisation précédent. Comme précédemment, le dispositif de délivrance oculaire de principes actifs 40 présente une première couche étanche 15 42 ainsi qu'une deuxième couche en matériau absorbant 43. De plus, le dispositif de délivrance oculaire 40 présente un réservoir 44 compris essentiellement entre la première couche 42 étanche et le matériau absorbant 43. En outre, avant utilisation, le réservoir 44 est 20 maintenu isolé du matériau absorbant 43 de manière essentiellement étanche par un opercule 45 qui s'étend en dehors de la couche étanche 42 en une languette 46 faisant office de moyens de mise en œuvre de l'opercule 45. En utilisation, le dispositif de délivrance oculaire 25 40 est installé sur la paupière de manière à ce qu'une face 47 de la deuxième couche absorbante 43 vienne en contact avec la ou les paupières fermées sur le globe oculaire du patient à traiter. Une fois le dispositif de délivrance oculaire 40 mis en place de cette manière, 30 l'opercule 45 est retiré en tirant selon la flèche R sur la languette 46, la couche absorbante 43 venant ainsi en contact avec le contenu du réservoir 44. Dès lors, le contenu du réservoir 44 imbibe le matériau absorbant 43

selon les flèches I. Dès ce moment, la délivrance oculaire du principe actif précédemment contenu dans le réservoir 44 et qui a imbibé le matériau absorbant 43, débute.

5

Dans une variante de réalisation d'un des modes de réalisation précédemment décrits, la première couche étanche 2 peut être rigide. Un exemple de réalisation d'une telle couche étanche rigide est illustré en figure 10 4. La couche étanche se présente ici sous la forme d'une coque rigide ou semi rigide étanche 52, munie sur une face extérieure de moyens de préhension 54, moyens de préhension qui permettent et facilitent la mise en œuvre du dispositif de délivrance oculaire ainsi équipé 15 sur le patient à traiter.

Avantageusement mais facultativement, l'utilisation d'une telle coque rigide ou semi rigide, est à utiliser en relation avec le deuxième mode de, 20 réalisation 40 du dispositif de délivrance oculaire de, principes actifs précédemment décrit. En effet, une telle coque rigide ou semi rigide permet de bien définir le réservoir 44 qui va contenir, avant utilisation, le principe actif sous forme liquide. Il est à noter que 25 dans ce cas, de nombreux systèmes permettant de mettre en communication le réservoir 44 avec le matériau 43 au moment de l'utilisation peuvent être utilisés et sont connus de l'homme du métier.

30 En référence à la figure 5, dans le cas d'une utilisation relativement longue, c'est-à-dire que le dispositif de délivrance oculaire selon l'invention doit être placé sur les paupières pour un temps relativement

long, le dispositif de délivrance oculaire de principes actifs 1 peut être équipé d'une bande élastique 5, par exemple, de manière à le maintenir sur le patient le temps nécessaire. Dans des variantes de réalisation, 5 cette bande d'élastique 5 peut être remplacée par des branches de lunette, des bandeaux, etc. En outre, cet assemblage peut être agencé de manière à pouvoir traiter les deux yeux d'un même patient en même temps.

10 En référence à la figure 6, nous allons maintenant comparer l'efficacité du dispositif de délivrance oculaire de principes actifs selon l'invention précédemment décrite avec deux autres types d'administration que sont l'injection intraveineuse et 15 l'administration topique, telles que nous les avons décrites dans le préambule de cette description.

20 Pour chacun des modes d'administration envisagés, il a été relevé la concentration de principes actifs dans la cornée, dans l'iris, dans la rétine, dans la choroïde et au niveau du nerf optique. Les mesures ont été effectuées 10 minutes environ après l'administration d'un principe actif (un corticoïde) dans la région d'un globe oculaire chez le lapin.

25 Concernant le mode d'administration par injection intraveineuse, il est à noter que la concentration de principes actifs est relativement moyenne dans la cornée et l'iris, faible dans la rétine et la choroïde et nulle 30 pour le nerf optique.

Pour une application topique sur la cornée, la concentration de principes actifs est faible au niveau

de la cornée, nulle au niveau de l'iris et de la rétine, très faible au niveau de la choroïde et du nerf optique.

Enfin, le mode d'administration utilisant un dispositif de délivrance oculaire de principes actifs selon l'invention présente des résultats faibles au niveau de la cornée de l'iris et très faible au niveau de la rétine mais présente d'excellents résultats au niveau de la choroïde et du nerf optique.

10

Il est à noter que pour le troisième mode d'administration les essais ont été réalisés chez le lapin en utilisant un dispositif de délivrance oculaire de principes actifs selon l'invention de forme ovoïde de dimension de l'ordre de 15mm par 20mm environ et appliqué sur la paupière pendant 10 mn avant de mesurer les concentrations de principes actifs. Le dispositif de délivrance oculaire présente une structure similaire à celle illustrée en figure 2e, d'où les faibles résultats de concentration au niveau de la cornée et de l'iris essentiellement.

D'autre part, il a été constaté qu'en ciblant certaines zones de la paupière, le principe actif avait tendance à pénétrer plutôt dans l'espace péri oculaire, où se situent les muscles oculomoteurs, vers la partie postérieure de l'orbite où se situe le nerf optique, en contournant le globe oculaire. Ainsi, en jouant sur la forme générale du dispositif de délivrance oculaire de principes actifs selon l'invention, il est possible de favoriser la pénétration dans certains tissus dans un but donné comme l'anesthésie des muscles ou les neuroprotecteurs du nerf optique par exemple.

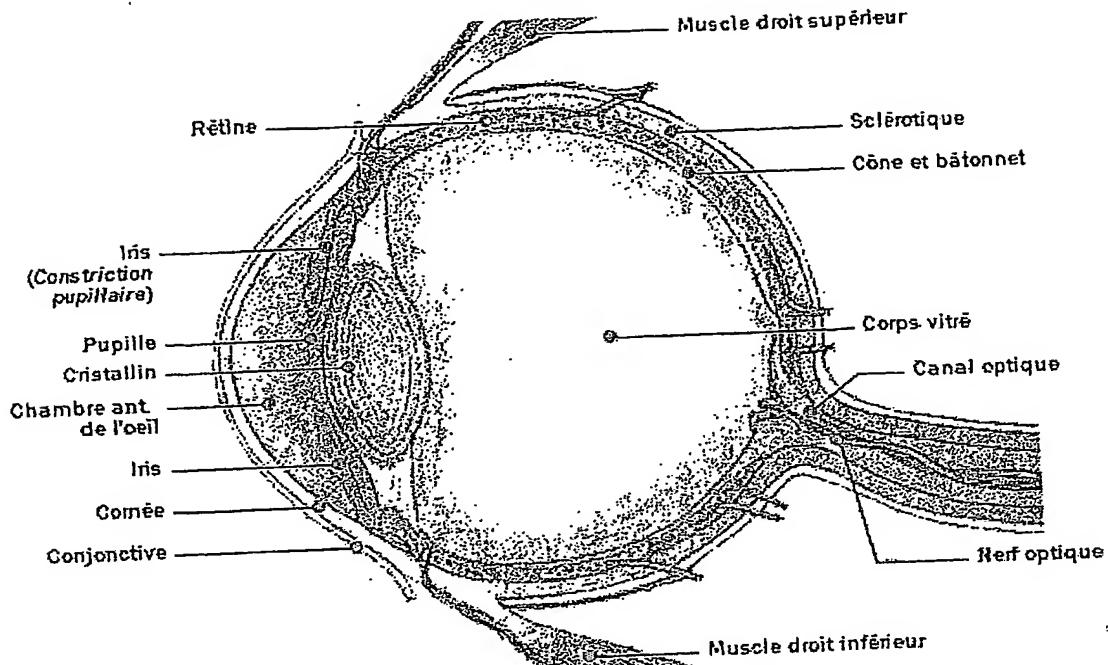
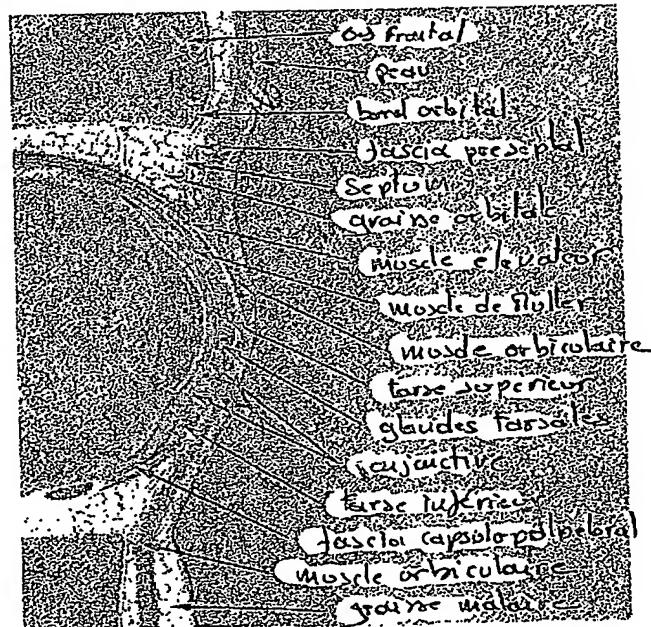
Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de nombreuses modifications sans pour autant sortir du cadre de celle-ci.

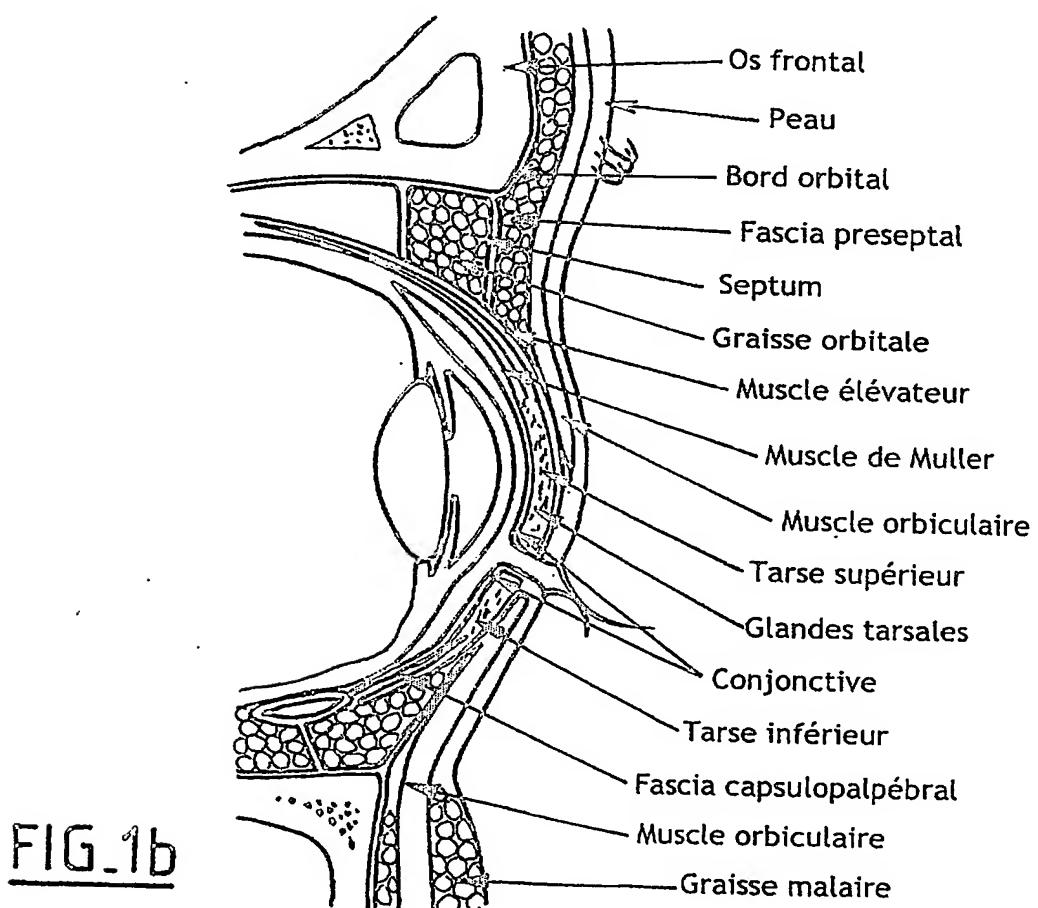
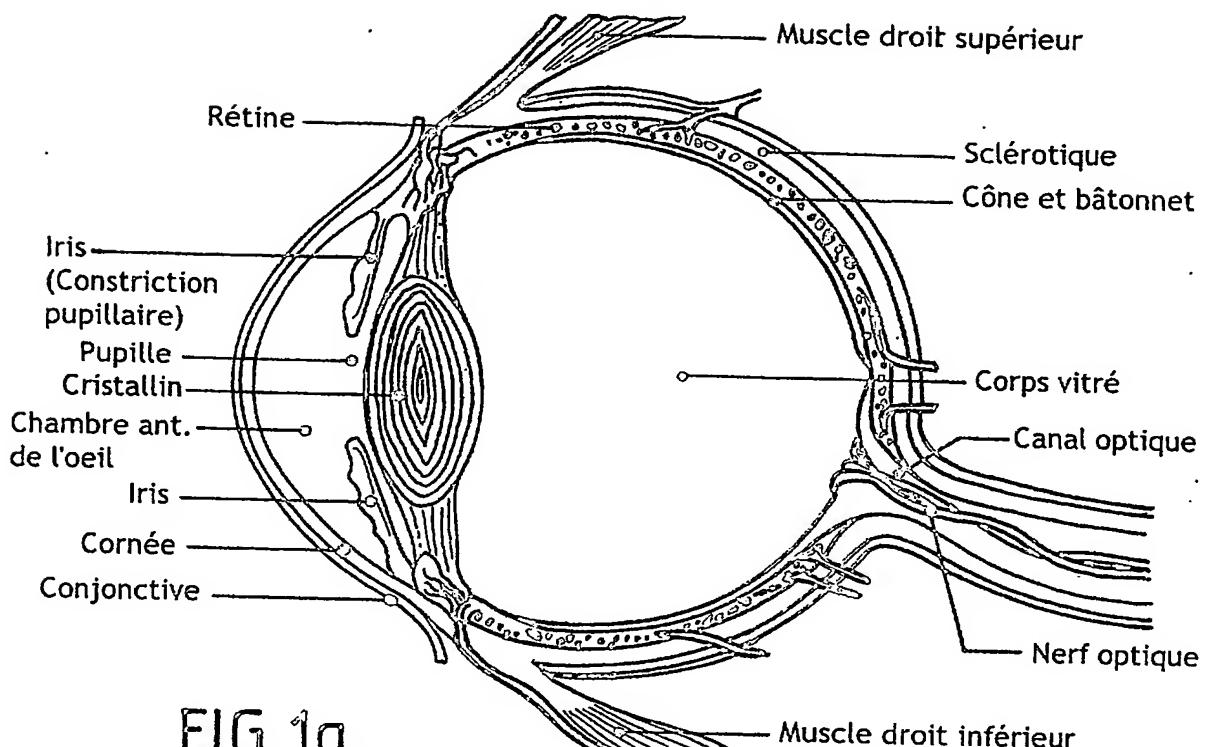
REVENDICATIONS

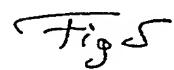
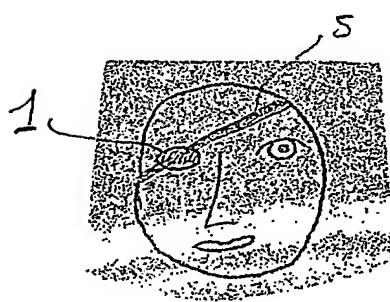
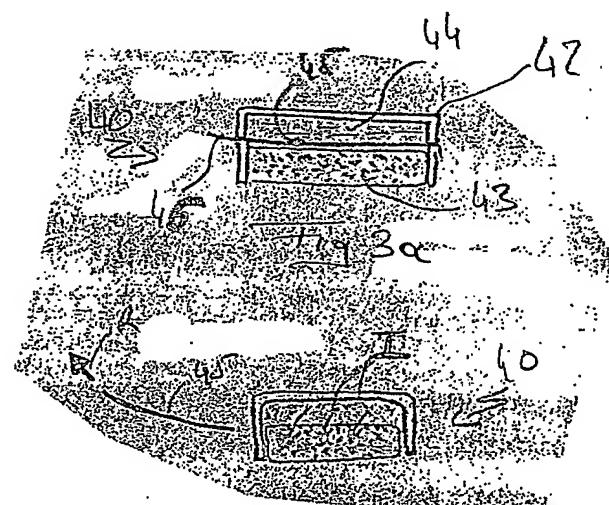
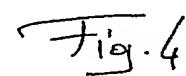
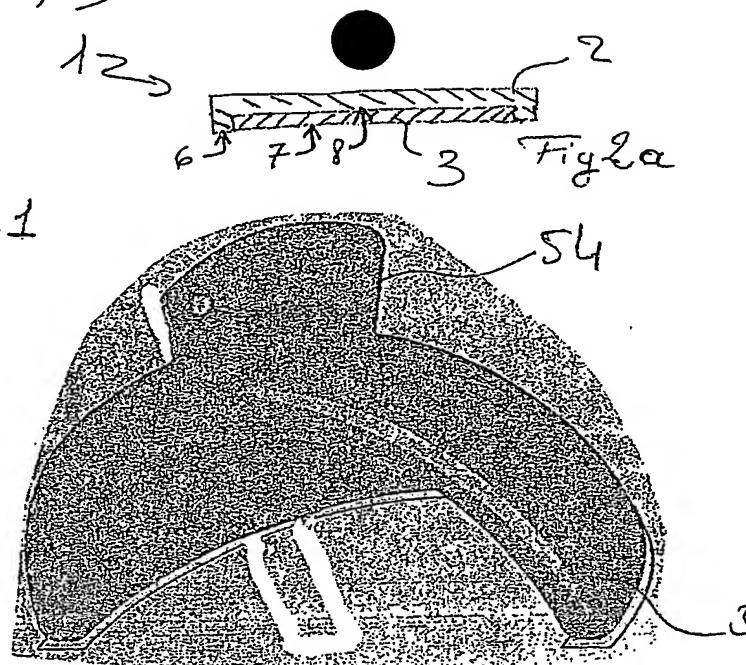
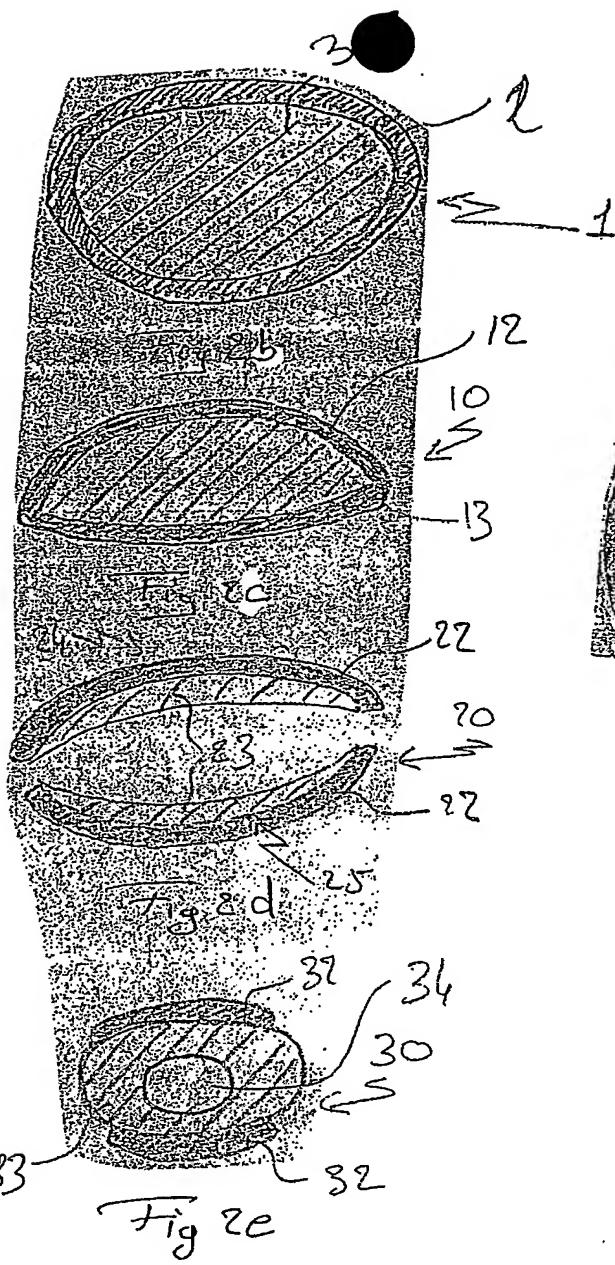
1. Dispositif de délivrance oculaire de principe(s) actif(s) (1 ; 10 ; 20 ; 30 ; 40) comportant une première couche externe (2 ; 12 ; 22 ; 32 ; 42) essentiellement étanche et une deuxième couche interne (3 ; 13 ; 23 ; 33 ; 43) présentant une surface (7) apte à venir en contact avec au moins une paupière, caractérisé en ce que la deuxième couche comprend au moins un principe actif destiné à être délivré à travers la paupière.
5
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la première couche étanche présentant une face interne (8), la deuxième couche (3) recouvre en partie la face interne (8).
15
3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que une partie (6) non recouverte de la face interne (8) par la deuxième couche (3) est apte à être recouverte d'un adhésif cutané.
20
4. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le dispositif de délivrance oculaire (20) comporte au moins deux parties (24, 25).
25
5. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le dispositif présente en son centre un orifice (34).
30
6. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que il comporte en outre un

réervoir (44) apte à être mis en communication avec la deuxième couche (43) par des moyens de communication (45, 46).

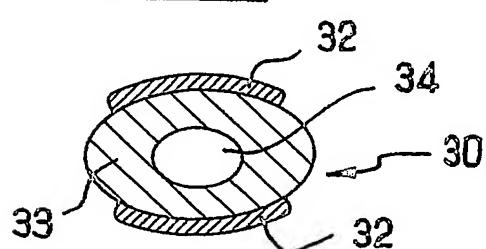
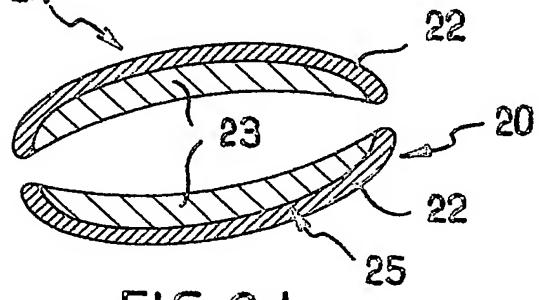
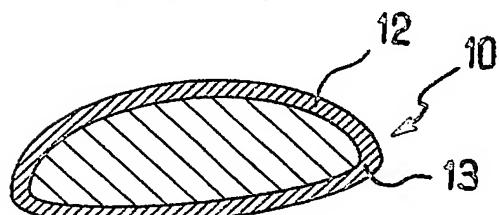
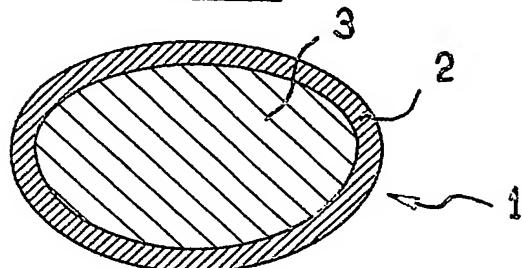
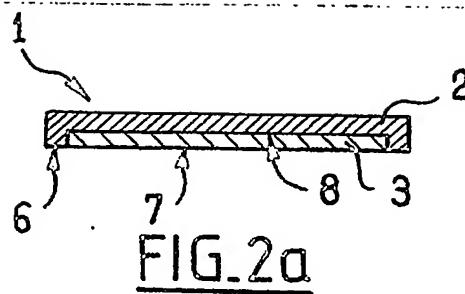
- 5 7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que le moyen de communication est un opercule (45) apte à isoler de manière étanche le réservoir de la deuxième couche avant son retrait.
- 10 8. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la couche (2) est une coque rigide ou semi rigide (52).
- 15 9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que la coque rigide ou semi rigide présente, sur une face externe, des moyens de mise en œuvre (54).

Fig 1.aFig 1.b

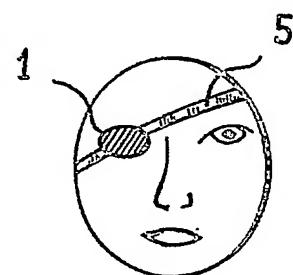
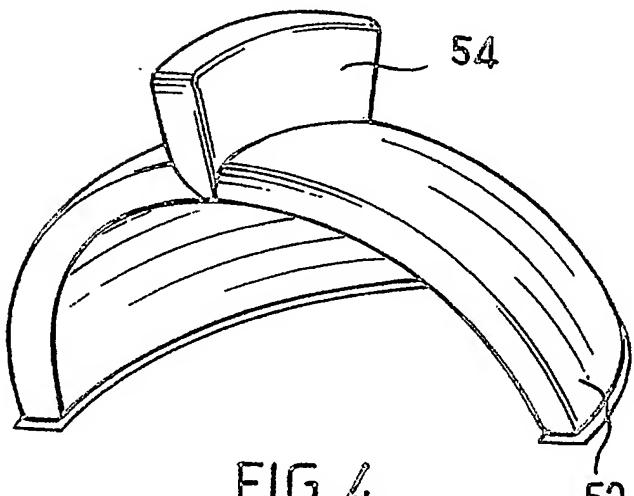
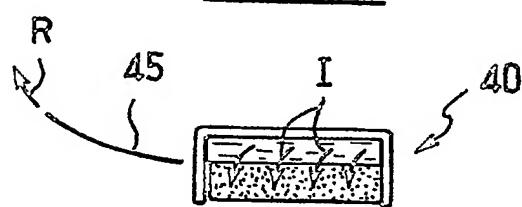
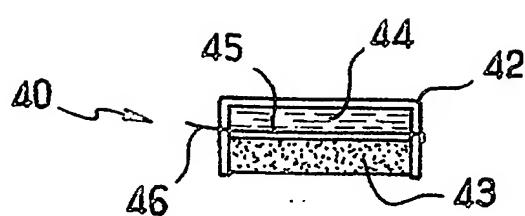




CHAMET RECHERCHÉ AU
DUPLICATA
copié conforme à l'original



2 / 3



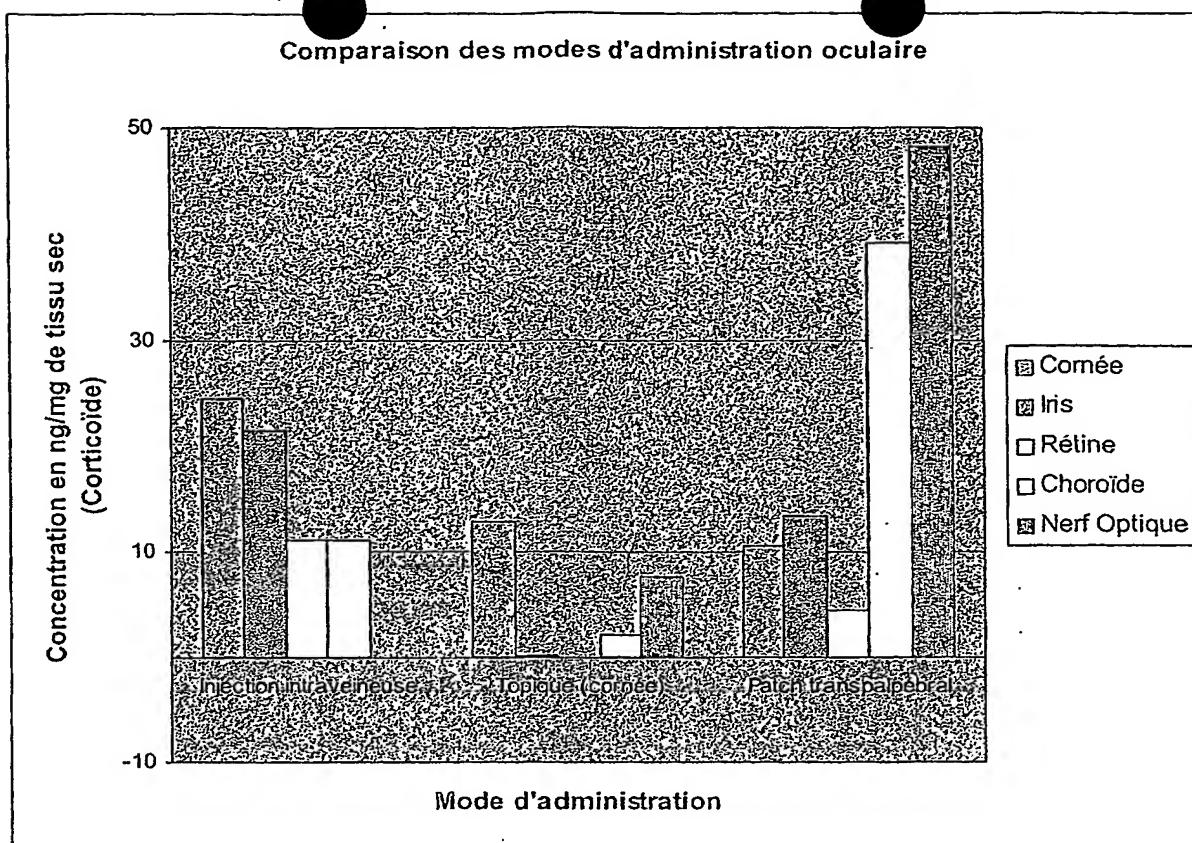
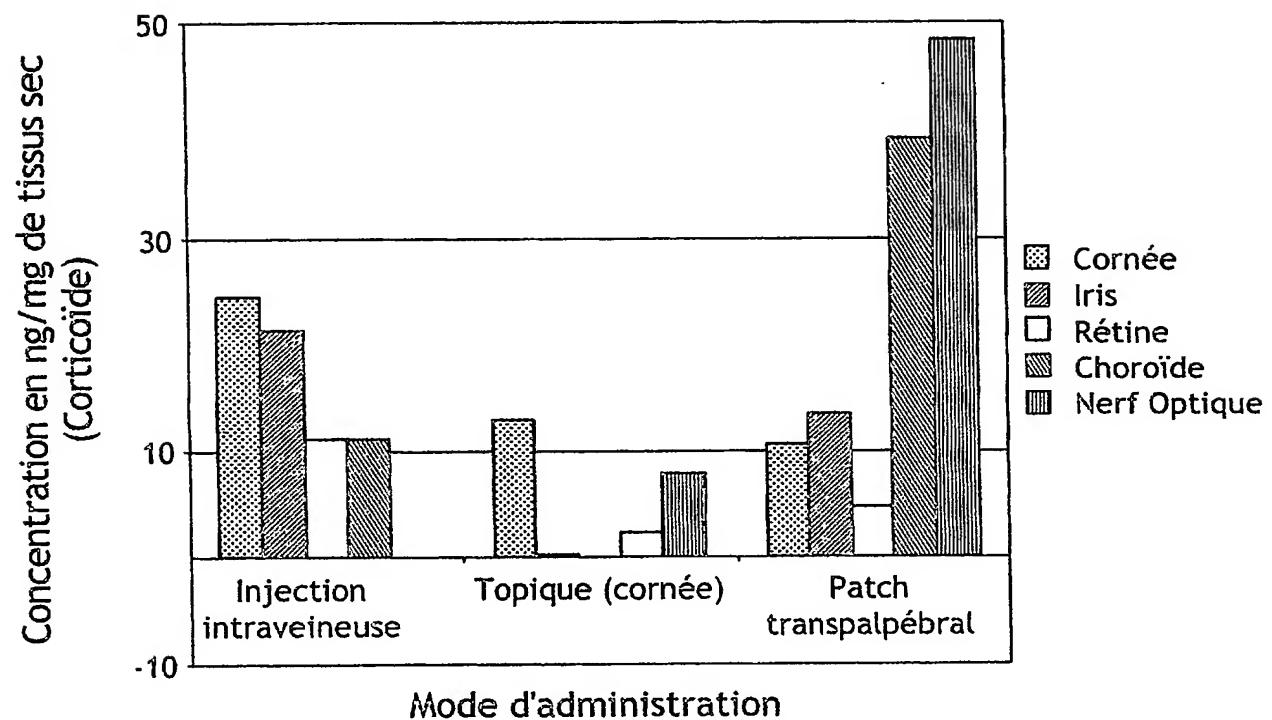


Fig 6

Comparaison des modes d'administration oculaire

FIG.6

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif) 240091 D20661 FG

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 0215646

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DISPOSITIF DE DELIVRANCE OCULAIRE DE PRINCIPES ACTIFS TRANSPALPEBRALE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

OPTIS FRANCE S.A. : 52, rue du Théâtre, 75015 PARIS - FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<input checked="" type="checkbox"/> Nom	ROY Pierre	
Prénoms		
Adresse	Rue	8, passage du plateau
	Code postal et ville	75019 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	KLEINSINGER Alain	
Prénoms		
Adresse	Rue	194, Boulevard Bineau
	Code postal et ville	92200 NEUILLY-SUR-SEINE
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		

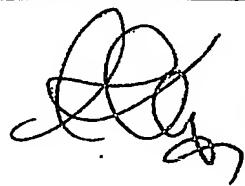
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)



92-1284

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.